

당귀(*Angelica sinensis*)의 임상활용에 대한 효능 및 부작용연구

박영철, 이지선, 김민희, 김동윤, 이선동^{1*}
대구가톨릭대학교 GLP센터, ¹상지대학교 한의과대학 예방의학교실

ABSTRACT

Pharmacological action and Toxicity of *Angelica sinensis*

Yeong-Chul Park, Ji-Sun Lee, Min-Hee Kim, Dong-Yoon Kim, Sundong Lee^{1*}
GLP Center, Catholic University of Dae-Gu
¹Dept. of Preventive medicine, School of Oriental Medicine, Sang-Ji University

Objectives : *Angelica sinensis* has been used extensively in Korean traditional medicine. Although thorough clinical trials are lacking, Various pharmacological actions for *Angelica sinensis* has been identified newly using animal models. In addition, it was reported that reactive intermediates, potentially causing toxic effects, was isolated from components in *Angelica sinensis*. In this article, it was purposed for explanation and introduction of new studies for *Angelica sinensis*. in terms of Pharmacological action and Toxicity.

Methods : New studies for *Angelica sinensis* were reviewed and summarized in terms of pharmacological action and toxicity.

Results and Conclusions : *Angelica sinensis* and its components including phthalide, phthalide

* 교신저자 : Sundong Lee

- 강원도 원주시 우산동 660번지 상지대학교 한의과대학 예방의학교실
- Tel : 82-33-730-0665 Fax : 82-33-738-7825 E-mail : sdlee@sangji.ac.kr
- 접수 : 2011/ 10/ 12 수정 : 2011/ 11/ 03 채택 : 2011/ 11/ 14

dimers, polysaccharides, polyacetylenes, ligustilide와 butylidenephthalide as well as organic acid showed a variety of pharmacological actions on uterine, cardiovascular system and immune system. In addition, it was identified that three components of such as ligustilide, caffeic acid and safrole was biotransformed to reactive intermediates causing possibly toxicity.

Key word : *Angelica sinensis*, Pharmacological actions, Toxicity, reactive intermediates, ligustilide

I. 서 론

당귀는 미나리과(Apiaceae)에 속하며 중국당귀인 *Angelica sinensis*와 *Chinese angelica* 그리고 한국당귀 또는 참당귀로 불리는 *Angelica gigas*가 있다. 두 종은 큰 차이가 없지만 일반적으로 당귀는 *Angelica sinensis*를 의미한다. 당귀는 ‘여성의 인삼(female ginseng)’이라고 불릴 정도로 여성에게 특별한 효능을 지니고 있다. 그러나 한의학에서의 당귀는 전통적으로 피가 부족할 때 피를 생성해주는 보혈효능을 위해 응용되는 한약제이다^{1,2)}. 당귀는 뿌리가 한약재로 이용되는데 이로부터 약 70여종의 물질이 분리되었다³⁾. 특히 이들 물질에 의한 자궁, 혈액 그리고 신경계에 대한 영향 등이 동물모델을 통해 새로운 약리작용으로 밝혀지고 있다. 이와 더불어 임상적인 측면에서는 내분비계 장애와 심혈관 질환 등에 대한 당귀의 약리효능이 확인되고 있다^{4,5)}.

그러나 당귀의 주요 성분인 ligustilide(또는 Z-ligustilide)를 비롯하여 소량으로 존재하는 caffeic acid와 safrole 등은 생체전환을 통해 독성대사체인 활성중간대사체를 생성한다^{6,7)}. 생체에서 독성을 유발하는 한약을 비롯한 양약, 오염물질 등 90% 이상이 활성중간대사체로 전환되어 독성을 유발하게

된다. 당귀에서의 이러한 활성중간대사체의 생성은 당귀의 독성을 유발하는 기전에 있어서 핵심적으로 작용할 것으로 추정된다. 본 연구에서는 한방에서 주요 한약재로 응용되고 있는 당귀에 대해 이러한 독성 가능성에 대한 독물동태학(toxicokinetics) 측면과 더불어 현재까지 연구된 당귀의 약리작용에 대한 이해를 위한 목적으로 진행되었다.

II. 본 론

1. 당귀의 구성 성분

당귀는 필수지방인 phthalide를 포함하여 phthalide dimers, coumarins, 유기산(organic acid)과 에스테르, polysaccharides, polyacetylenes, 비타민, 구리고 아미노산 등이 함유되어 있다. 특히 약리효능 측면에서 2종류인 organic acid와 phthalide가 당귀의 주요 유효성분이다. 당귀의 중요한 유효성분의 하나인 phthalide는 n-butylidenephthalide, ligustilide, n-butylphthalide와 환상구조에 케톤(=O)이 붙은 구조의 lactone 계열이며 Fig. 1에서처럼 다양한 형태로 당귀에 존재한다. 이들은 휘발성오일(volatile oil)로 ligustilide와 n-butylidenephthalide는 당귀의 향을 내는 중요 성분이다. 또한 ligustilide는 당귀 뿌리의 윗부분에 위치하여 전체 성분 중 5% 정도

포함되어 있다. 당귀에는 적어도 7가지의 coumarin 유도체인 oxypeucedanin, osthole, imperatorin, psoralen과 bergapten 등이 포함되어 있다⁸⁾.

당귀의 약 40% 정도 차지하는 당으로는 sucrose와 glucose 외에 당귀의 약리효능으로 새롭게 주목받고 있는 polysaccharide 역시 존재한다. 중성다당류(neutral polysaccharide) ASP1과 산성다당류(acidic polysaccharide)인 ASP2와 ASP3의 polysaccharide가 당귀로부터 분리되었다. 그 외 vitamin A와 carotenoids(0.675% 정도 포함. 거의 모든 살아 있는 동식물에 보편적으로 분포하는 노란색·주황색·빨간색의 무질소성 색소), vitamin B₁₂(0.25-0.40 mcg/100 g), vitamin E, ascorbic acid, folic acid, biotin, calcium, magnesium 등 비타민, 유기산과 미량필수원소 등을 비롯하여 beta-sitosterol과 같은 다양한 phytosterols(식물성스테롤, 고등식물에 포함되어 있는 스테로이드 골격을 가진 알코올의 총칭)등이 당귀에 함유되어 있다. 또한 항응고물

질인 coumarin과 유도체인 angelol, angelicone, bergapten, oxypeucedanin, osthole, psoralen과 7-desmethylsuberosin이 당귀에서 확인되고 있다³⁾. 유기산 화합물 역시 당귀에서 분리되었으며 약리효능의 주요 유효성분이다³⁾. 당귀의 유기산으로는 procatechuic acid, phthalic acid, hydroxybenzoic acid, vanillic acid, ferulic acid, caffeic acid, nicotinic acid, folic acid, folic acid가 있다. 또한 당귀의 유기산은 카르복시 산(carboxyl acid)의 매개로 양쪽에 탄소화합물이 위치하는 구조인 카르복시산이다. 대표적으로 ferulic acid가 에스테르화된 coniferyl ferulate가 있다(Fig. 2). 기타 소량으로 n-valerophenone-O-carboxylic acid, delta-2,4-dihydrophthalic anhydride, uracil, adenine, carvacrol, bergapten, safrole, isosafrole, sesquiterpenes, beta-cadinene, n-dodecanol, n-tetradecanol, palmitic acid, angelic acid와 myristic acid 등이 당귀에 포함되어 있다^{8,9,10)}.

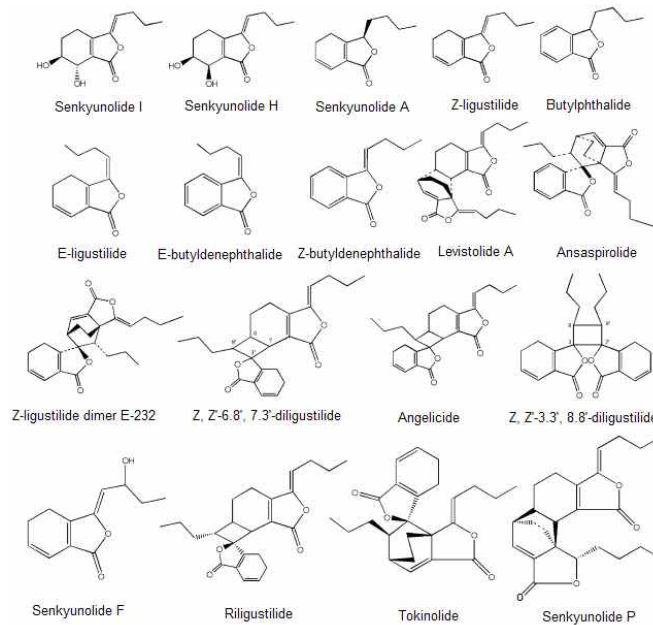


Fig. 1. Various phthalide from *Angelica sinensis*.

(Adapted from Yi et. al.)

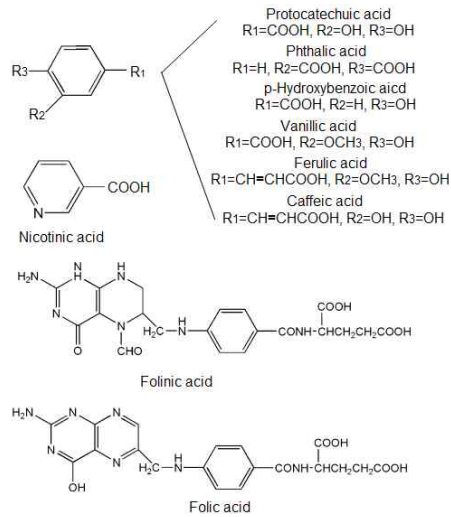


Fig. 2. Various organic acid from *Angelica sinensis*.

(Adapted from Yi et. al.)

2. 당귀의 약리작용

1) 자궁에 대한 영향

당귀는 월경이 시작되기 전 발생하는 월경통에 대한 약리효능이 있는 것으로 확인되었다¹¹⁾. 월경통은 골반내 특별한 이상 징후 없이 월경 시에 주기적인 통증을 보이는 일차성 월경통과 골반내의 병리적 변화와 연관되어 나타나는 이차성 월경통으로 나누어진다. 특히 일차성 월경통은 질병과 관련이 없이 자궁 근육의 고수축(hypercontractility)과 더불어 이어지는 혈류의 감소와 자궁 저산소증(ischemia)에 기인한다. 이러한 일차성 월경통의 가장 중요한 원인으로서는 prostaglandin분비에 의해 강한 수축을 통해 자궁통증을 유발하는 기전으로 이해되고 있다. 따라서 이를 치료하는 약물로는 prostaglandin의 생성을 억제하는 비스테로이드성 항염증제(NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drugs)가 이용되고 있다. 당귀의 휘발성 오일인 ligustilide, butylidenephthalide와 butylphthalide 등의 자궁의 평활근의 경련을 저해하는 진경제효능(antispasmodic effect)을 하는 성분이다¹¹⁾. Fig. 3은 ligustilide가 출산 시 분비되는 자궁수축호르몬

인 oxytocin 처리 후 ligustilide의 랫드 자궁에 대한 영향을 나타낸 것이다. Oxytocin에 의해 유도된 자궁의 평활근 수축이 ligustilide 농도-의존적으로 감소되는 것을 알 수 있다. 특히 ligustilide에 의한 감소는 자궁의 이완과 더불어 혈액의 흐름을 원활하게 유도한다(Fig. 3의 A). 또한 Fig. 3의 B)에서처럼 Ca^{2+} 가 제거된 상태에서 oxytocin의 유도된 자궁 평활근 수축 역시 ligustilide에 의해 완화되는 것이 확인되었다. 자궁의 평활근수축은 평활근의 근소포체(sarcoplasmic reticulum)에 방출되는 Ca^{2+} 에 의한 활동전위(action potential, 근육·신경 등 흥분성 세포의 흥분에 의한 세포막의 일시적인 전위변화)에 의해 이루어진다. 방출된 Ca^{2+} 는 myosin에 결합되어 있는 Ca^{2+} -결합단백질인 calmodulin(횡문근에서는 troponin, 평활근에서는 calmodulin)에 결합한다. Myosin의 머리에 actin이 많이 붙게 되어 cross-bridge가 형성되어 근수축이 이루어진다. 이와 같이 Ca^{2+} 는 근수축을 유도하는데 Ca^{2+} 를 제거한 상태에서도 당귀의 ligustilide는 근육수축을 유도할 수 있다는 것을 알 수 있다. 이는 ligustilide가 Ca^{2+} 에 의한 자궁근수축에 대한 영향이 아니고 자궁근육(myometrium)에 직접적인 이완작용을 통해 자궁의 근수축을 감소시키는 것으로 이해된다. 이와 같이 당귀의 월경통에 대한 효능은 자궁근육의 수축 완화를 통해 이루어지는 것으로 추정된다. 그러나 결국 월경통에서 가장 중요한 것은 통증에 대한 고통이다. 비록 당귀의 ligustilide가 자궁근육의 수축을 이완하지만 통증이 있다면 월경통에 대한 효능은 없는 것으로 고려될 수 있다. 따라서 월경통증에 대한 ligustilide의 진통효능(analgesic activity)에 대한 확인이 필요하다. Fig. 4는 마우스에 있어서 acetic acid를 처리한 후 통증으로 극심하게 온몸을 비트는(writhing) 횟수에 대한 ligustilide의 영향을 측정하는 것이다¹²⁾. Acetic acid는 말초 및 중추신경계 통증-유발모델로 이용된다. 마우스에 통증 유발물질인 acetic acid를 10 ml/kg을 복강투여한 후 30

분 동안 비틀림(writhing movement) 수를 측정하여 ligustilide와 aspirin의 진통효능을 비교하였다. Ligustilide의 농도 5 mg/kg과 10 mg/kg 경구투여에 의해 대조군의 비틀림수 27.1±9.2보다 유의하게 낮은 18.5±7.1과 9.4±3.3으로 확인되었다. 특히 10 mg/kg의 ligustilide에서는 진통제로 잘 알려진 aspirin의 비틀림 수와 유사한 진통효과가 있다는 것을 알 수 있다. 따라서 당귀의 ligustilide에 의한 월경통에 대한 효능은 자궁근육 수축에 대한 완화와 더불어 신경성 통증 완화를 통해 이루어지는 것으로 추정된다.

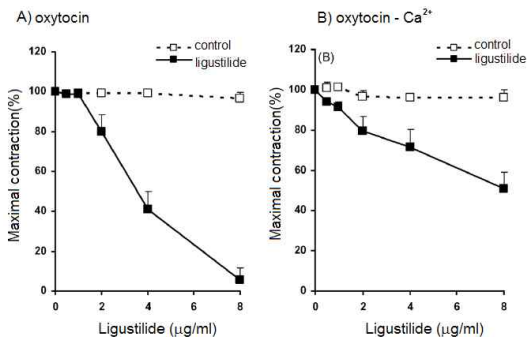


Fig. 3. Effects of ligustilide on muscle contraction in rat uterus.

(Adapted from Du et. al.)

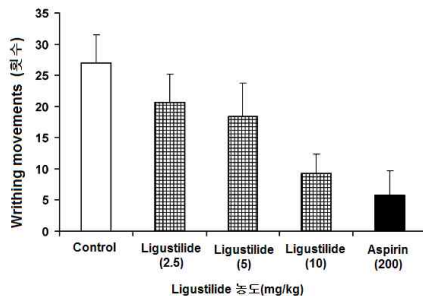


Fig. 4. Effects of ligustilide on acetic acid-induced writhing movements.

(Adapted from Du et. al.)

그러나 ligustilide와 butylidenephthalide 등과 같은 자궁의 경련을 막는 기능을 하지만 당귀의 당제

는 마우스에서 경련을 유발하는 특성을 통해 자궁 근세포의 수축 유도인 자궁의 수축강도를 증가시켜 균형을 조절하는 양쪽성(amphoteric) 특성이 있는 것으로 추정되고 있다(Table 1)¹³⁾. 특히 ligustilide와 같은 당귀의 휘발성 수용성성분은 자궁의 수축이완, 비휘발성 수용성성분은 수축강도를 증가시키는 것으로 설명되고 있다. 즉, 월경기간에 발생하는 월경통은 자궁경련의 완화를 유도하지만 출산할 때에는 정상적인 자궁근의 수축과 이완이 정상적으로 이루어지도록 조절하는 것으로 추정되고 있다. 당귀의 이러한 자궁에 대한 영향과 더불어 또 다른 중요한 것은 여성호르몬인 estrogen에 대한 영향이다. Estrogen은 생식주기에 직접적인 영향을 주기 때문에 월경에 이상이 왔을 때의 치료법으로 사용된다. 특히 대개 40대 중반 이후에 발생하는 폐경(menopuase)은 지난 12개월간 지속적으로 월경이 없는 것으로 판단되는데 이 기간에 estrogen과 progesterone이라는 호르몬의 생산이 서서히 줄어든다. 당귀에 의한 estrogen 활성화에 대한 연구결과는 상반적이다. In vitro 실험을 통해 당귀가 estrogen-수용체-결합(estrogen-receptor-binding)을 통해 progesterone-수용체 단백질을 합성하는 mRNA 활성을 증가시키는 것으로 추정되고 있다. 또한 estrogen은 유방암을 유발하는데 당귀의 열수 추출물은 estrogen-의존성 유방암을 증가시키는 결과를 통해 당귀가 estrogen에 활성을 유도하는 것으로 추정되고 있다. 그러나 임상적인 연구를 통해 당귀가 estrogen에 대한 영향은 거의 없는 것으로 확인되었다. 일반적으로 estrogen 활성화와 월경과 관련하여 측정지표는 혈청 estrogen의 유도체이며 가장 강력한 약리효능을 하는 estradiol과 이에 의한 영향으로 월경 징후와 관련된 질 성숙도(vaginal maturation index)와 자궁내막 두께(endometrial thickness)가 측정된다. Table 2는 폐경이 시작 후 6개월이 지난 건강한 여성 83명을 대상으로 12주 동안 건당귀 4.5g/1일에 해당되는 당귀열수추출물 정제와 위약(placebo)인 maltodextrin(녹말의 불완

전 가수분해로 생성된 탄수화물) 투여 후 확인된 각종 지표이다¹⁴⁾. 여성의 폐경(menopause)을 지연하는 월경 유도 가능성에 대한 당귀에 의한 혈청 estradiol 농도, 자궁내막의 비후 그리고 월경 등의 측면에서 위약군과 비교하여 유의한 차이가 없는 것으로 확인되었다. 또한 폐경기 홍조(menopausal flushing)와 같은 폐경증후군 등의 완화에도 당귀가 영향이 없는 것으로 확인되었다. 따라서 비록 당귀가 in vitro 상황에서 estrogen에 대한 긍정적인 영향이 확인되었지만 폐경을 가진 여성에 대한 임상시험에서는 영향이 없는 것으로 추정된다. 그렇지만 한편으로 당귀의 estrogen에 대한 영향을 위한 임상시험이 폐경 상태에서 이루어졌기 때문에 월경이 진행 중인 여성에서의 estrogen에 영향에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Table 1. Effects of *Angelica sinensis* on rat uterus contraction

약리작용 및 영향	당귀의 작용물질과 투여
-암컷의 자궁수축을 저해	Ligustilide, Butylidenephthalide
-in vitro 자궁을 자극	당귀 당제
-자궁의 움직임을 저해	Ferulic acid의 복합투여
-암컷의 성적활성을 증가	당귀

Table 2. Outcomes of treatment with Dong-Quai or placebo for menopausal Symptoms

항 목	투 약	복용 전	복용 후 12 주
자궁내막 두께(mm)	위 약	2.5±0.7	3.6±2.3
	당귀열수추출물 정제	2.6±1.1	3.4±2.0
질 성숙도	위 약	40.7±24.2	38.7±22.9
	당귀열수추출물 정제	38.1±26.1	38.1±26.6
Estradiol 농도(p/ml)	위 약	9.0±11.8	8.8±10.3
	당귀열수추출물 정제	11.8±17.1	8.9±11.8

2) 혈액에 대한 영향

당귀의 ferulic acid 및 polysaccharide biotin, vitamin B₁₂와 folic acid를 비롯하여 당귀의 열수추출물은 혈액, 혈류와 혈관과 관련된 심장근육

의 불응기, 항혈소판응집, 죽상경화, 혈관확장을 비롯하여 조혈작용 등에 영향을 유발한다(Table 3)^{15,16,17)}. 당귀는 심방세동(atrial fibrillation, 심방의 근육이 불규칙적이고 조화되지 않는 리듬으로 수축되는 질환)을 보정하며 심근육의 불응기(refractory period)를 연장시킨다. 일반적으로 심근육 섬유의 활동전위(action potential)에 의한 탈분극(depolarization)으로 수축되며 재분극(repolarization)으로 이완된다. 이를 통해 혈액을 전신에 순환시키는 펌프로써 쉴 사이 없이 수축과 확장을 규칙적으로 반복하고 있다. 특히 심근근육 섬유에의 이러한 탈분극과 재분극의 전위 변화가 전극에 탐지되어 심전도에 기록된다. 탈분극이 끝나면 심근섬유의 세포막은 안전막전위로 되돌아간다. 이때 자극이 주어지면 다시 재분극-탈분극이 유발될 수 있는데 골격근에서는 수축이 반복되는 수축의 가중이 있는 반면에 심장근에서는 연속적인 자극에 반응하지 않는 불응기가 된다. 불응기란 심방이나 심실에 혈액이 충분히 찬 다음에 수축할 수 있는 시간적 여유를 의미한다. 이러한 불응기 없이 수축-이완이 반복된다면 심장의 주요 기능인 혈액순환을 원활하게 할 수 없게 된다. 당귀는 이와 같이 심장에 혈액이 충분히 들어 갈 수 있는 불응기의 시간을 연장할 수 유도한다. Atropine, pituitrin, strophanthin, acetylcholine과 전기자극 등에 의해 유도된 심방세동에 효능뿐 아니라 심근육의 불응기를 연장시키는 quinidine-like action의 효능이 확인되었다¹⁸⁾. Quinidin은 심근억제제로 신경 및 근육에 있어서 자극의 흥분성과 전도 속도를 감소시키고 심장근육의 수축성을 떨어뜨리는 약물이다. 한의학에서 당귀는 또한 정체된 피 또는 울혈(stagnated blood)에 처방이 된다. 울혈이 발생하는 과정 및 상태를 어혈(blood stagnation)이라고 한다. 이에 대한 실험모델로는 동물에 adrenaline을 투여하거나 추운 환경을 통해 이루어진다. 당귀는 혈액의 점도를 낮추어 혈액응고를 감소시키는 것으로 확인되었다^{18,19)}. 혈액의 점도는 일정한 혈액의 흐름과 정상적

인 혈압을 유지하는데 중요한 요인이다. 점도가 높을 경우에는 혈액이 모세혈관을 통과할 때 흐름이 어려워 압력이 높아지고 혈압도 상승하게 되는 반면에 점도가 낮으면 혈관이 원활히 통과하여 혈압이 낮아진다. 혈액의 점도는 적혈구와 혈장 내 단백질의 함유량에 따라 결정된다. 혈액에서의 적혈구의 용적을 hematocrit이라고 하는데 ‘적혈구부피/혈액부피’로 나타낸다. Hematocrits가 전혈의 50%이상이면 점도가 높아지고 혈압도 상승한다. 당귀는 이러한 혈액의 점도를 감소시켜 율혈을 예방하는 것으로 확인되었다. 또한 당귀는 혈소판응집을 저해하여 약한 항응고 효능을 통해 혈액의 흐름을 원활히 한다. 일반적으로 혈소판응집은 thrombin, ADP(adenosine diphosphate), collagen, 혈소판 활성화 인자(platelet activating factor, PAF)와 serotonin 등의 자극에 의해 이루어진다. 이러한 당귀의 항혈소판응집 효능은 혈소판으로부터의 serotonin과 ADP의 방출 지연에 기인하는 것으로 추정되고 있다. 또한 당귀의 ferulic acid는 혈소판 활성화 인자인 thromboxane A2의 생성을 저해하거나 fibrinogen농도를 낮추는 것으로 혈소판응집을 저해하는 것으로 확인되었다. 특히 Sodium ferulate는 thromboxane A2를 합성하는 효소인 thromboxane A2 synthetase의 활성을 저해한다. 이러한 당귀의 율혈 및 항응고 효능과 더불어 당귀는 LDL-cholesterol의 산화 예방과 중성지방의 혈청농도 감소를 통해 죽상경화의 발생을 저하시

켜 죽상동맥경화증을 예방하는 것으로 확인되었다. 죽상경화에서 죽상이란 기름을 의미하는데 혈관의 가장 안쪽을 덮고 있는 내막(endothelium)에 콜레스테롤 및 혈액세포들이 침착하고 내피세포의 증식이 일어난 결과로 ‘죽종(atheroma, 기름덩어리 또는 동맥경화반)’이 형성되는 혈관질환을 말한다. 죽종 내부는 죽처럼 굳어지고 그 주변 부위는 단단한 섬유성 막인 ‘경화반’으로 둘러싸이게 되는데, 경화반이 불안정하게 되면 파열되어 혈관 내에 혈전이 생긴다. 또한 죽종 안으로 출혈이 일어나는 경우 혈관 내부의 지름이 급격하게 좁아지거나 혈관이 막히게 되고 결과적으로 말초의 혈액순환 장애가 발생하게 된다. 최근에는 죽상경화증과 동맥경화증을 혼합하여 죽상동맥경화이라고 쓰이고 있다. 동맥경화증은 주로 혈관의 중간층에서의 퇴행성 변화가 유발되어 섬유화가 진행되고 혈관의 탄성이 줄어드는 노화현상의 일종이다. 이 때문에 수축기 고혈압이 초래되어 심장근육이 두꺼워지는 심장비대 현상이 나타나게 된다. 또한 당귀의 polysaccharide는 마우스에서의 대식세포, 섬유아세포와 림프구를 직간접적으로 자극하여 마우스에서 조혈성장인자(haematopoietic growth factor)인 colony stimulating factor(CSF 골수계성장인자) 분비를 유도, 조혈작용을 증가시킨다. 특히 biotin, vitamin B₁₂와 folic acid는 골수에서의 조혈작용을 증가시킨다. 또한 당귀의 nicotinic acid는 혈관확장을 유도하는 것으로 알려졌다.

Table 3. Effects of *Angelica sinensis* on blood and cardiac systems

약리효능	약리작용 및 영향	당귀의 작용물질과 투여
심장근육의 불응기 증가 (Cardiotonic activity)	- 심장에 대한 quinidine-like action을 통해 심장수축력 증가	당귀추출물
항혈소판응집 효능 (Antiplatelet Activity)	- 혈소판의 응집을 예방	Ferulic acid 및 당귀열수추출물
죽상경화 (Atherogenesis)	- LDL-cholesterol 산화 방지 및 중성지방 농도 감소	Ferulic acid 및 당귀열수추출물
혈관	- 혈관확장(vasodilation)	Nicotinic acid
조혈작용 (haematopoiesis)	- 조혈성장인자 및 골수 자극	Polysaccharide biotin, vitamin B ₁₂ 과 folic acid

3) 그 외 당귀의 효능

랫드의 간을 이용한 실험에서 유해활성산소 또는 라디칼에 의한 지질과산화물을 저해하는 항산화 효능이 있는 것이 확인되었다²⁰⁾. 당귀는 또한 면역조절에 영향을 주는 것으로 확인되었다. 당귀추출물과 ferulic acid는 식작용 및 IL-2 증가를 시킨다. 또한 당귀추출물은 IgE 형성을 저해하여 알러지 반응과 염증을 완화시킨다. 또한 당귀의 polysaccharide는 면역력을 증가시켜 항암 효능도 있는 것으로 확인되었다²¹⁾. 이외에도 당귀는 herpes, poliomyelitis와 influenza virus에 대한 항바이러스 효능과 그람-음성 및 양성박테리아에 대한 항박테리아 효능이 확인되었다^{21,22)}. 또한 ferulic acid, ligustilide, butylidenephthalide와 butylphthalide 등은 항염증 효능 역시 확인되었다²³⁾. 특히 ferulic acid 또는 sodium ferulate는 간에서 제2상반응에서 glutathione 고갈을 예방하여 간 보호작용 역시 확인되었다²⁴⁾. 당귀의 polysaccharide는 acetic acid에 의해 유도된 랫드의 대장염에 대한 상해에 효능이 있는 것으로 확인되었다. Polysaccharide의 이러한 효능은 성장인자(growth factor, 각종 세포 분열이나 생장 및 분화를 촉진하는 폴리펩티드의 총칭)의 촉진과 유해활성산소의 감소와 더불어 항염증 효능에 기인하는 것으로 알려졌다. 또한 polysaccharide를 함유한 당귀추출물은 정상적인 위장상피세포의 이동과 증식을 촉진하는 항위궤양 효능 역시 확인되었다. 또한 당귀는 멜라닌세포의 증식, 멜라닌 합성과 이를 합성하는 tyrosinase의 활성을 증가시켜 피부착색에 도움이 되는 것으로 확인되었다²⁵⁾.

최근 연구에 의하면 당귀의 Z-ligustilide(3-butylidene-4,5-dihydrophthalide)에 의해 노인성치매의 일종인 Alzheimer's disease(AD, 알츠하이머병)에 대한 약리효능이 있는 것으로 확인되었다^{26,27,28)}. 이전 연구를 통해 당귀의 Z-ligustilide는 중앙괴사인자인 TNF- α (tumor necrosis factor- α) 생

성과 활성 저해를 통해 항염증 효능을 비롯하여 허혈성 뇌경색(ischemic stroke)에 대한 신경보호 효능이 확인되었다. TNF- α 는 염증을 유발하는 cytokine의 일종이다. 특히 TNF- α 는 NF- κ B를 활성화를 통해 염증을 유도한다. NF- κ B 단백질들은 염증과 면역반응과 관계된 유전자를 조절하는 전사인자로 면역시스템의 발달, 분화와 조절에서 필수적이다. 특히 염증성 자극이 주어지면 NF- κ B에 의해 염증성 표적 유전자의 발현이 증가되어 염증화가 이루어진다. Alzheimer's disease는 학습과 기억을 담당하는 뇌영역의 손상에 기인하는 신경퇴행성 질환이다. 또한 신경의 염증 역시 AD의 주요 기전으로 설명되고 있다. AD의 치료와 예방을 위한 다양한 방법이 제시되고 있으며 최근에는 AD로의 발전을 저해하는 위험성을 낮추는 방법으로 항-염증 물질이 개발되고 있다. 대부분의 AD 환자의 뇌에서 신경독성물질이며 아미노산 약 39-42개로 구성된 peptide인 amyloid β (A β) plaque가 확인되었다²⁹⁾. Amyloid β 의 일부인 A β_{25-35} 를 랫드의 뇌혈관내로 처리하여 신경독성에 대한 Z-ligustilide의 효능을 학습과 기억에 관여하는 뇌의 해마, 전전두피질에서 확인한 것이다²⁷⁾. A β_{25-35} 에 처리에 의하여 Fig. 5의 A)와 B)에서 해마와 전전두피질에서 TNF- α 와 NF- κ B가 증가되는 것이 확인되었다. 그러나 A β_{25-35} 투여 약 1시간 전 투여된 40 mg/kg Z-ligustilide는 TNF- α 와 NF- κ B를 유의하게 감소하는 것으로 확인되었다. 또한 A β_{25-35} 투여에 의해 해마세포의 신경세포의 수가 유의하게 감소되었는데 Z-ligustilide에 의해 신경세포의 죽음이 저해되는 것으로 확인되었다(Fig. 5의 C)²⁷⁾. 이러한 결과를 통해 A β 의 신경세포에 대한 독성에 반하여 Z-ligustilide을 작용하여 신경세포를 보호하는 것으로 추정된다. 특히 Z-ligustilide는 AD의 주요원인 중의 하나인 염증을 유도하는 TNF- α 와 NF- κ B 활성 저해를 통해 항알츠하이머 예방 역할을 하는 것으로 추정된다.

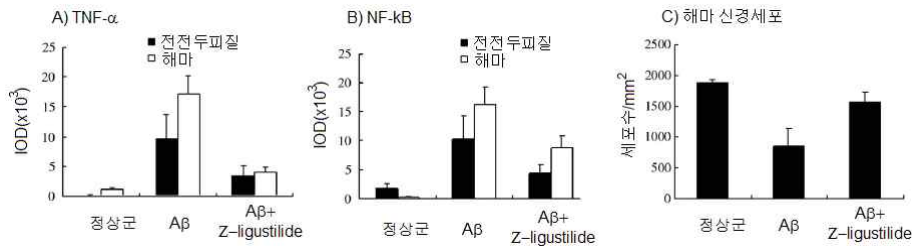


Fig. 5. Effects of Z-ligustilide on TNF- α and NF- κ B, a hippocampus.

*IOD : integrated optical density(적분광학밀도), (Adapted from Kuang et. al.)

3. 당귀의 독성과 부작용

1) 주요 한약의 활성중간대사체(reactive intermediates)의 생성 유무

당귀의 ligustilide(또는 Z-ligustilide)는 당귀에서 주요 유효성분이다. 그러나 ligustilide는 생체전환을 통해 독성대사체인 활성중간대사체의 친전자성 대사체가 생성되는 것이 확인되었다^{7,30}. 그러나 약리작용뿐 아니라 ligustilide는 epoxide구조를 지닌 친전자성대사체의 활성중간대사체를 생성한다는 것이 랫드의 in vivo와 in vitro를 통해 확인되었다^{7,30}. Epoxide구조 역시 전자가 부족한 대표적인 친전자성대사체이며 단백질 및 지질 등의 거대분자를 비롯하여 DNA의 친핵성부위와 결합하여 대부분 돌연변이성이나 발암성을 유발할 수 있다. 따라서 ligustilide 역시 이러한 독성을 유발할 수 있는 가능성이 있다. 그러나 친전자성대사체를 제거하는 유일한 생체의 방어수단인 GSH 증가와 관련효소인 GST이나 GSH-Px의 활성 증가를 유도하기 때문에 어느 정도 ligustilide의 친전자성대사체에 의한 독성은 낮을 것으로 추정된다. 또한 Fig. 6에서처럼 ligustilide의 다양한 대사체 중 친전자성대사체를 포함하여 생성된 L5와 L6, 그리고 친전자성대사체의 산화에 의해 생성된 L1과 L2의 peak가 낮은 것으로 보아 다른 대사체와 비교하여 소량으로 발생하는 것을 알 수 있다. 그러한 ligustilide에 대한 유전독성시험과 더불어 장기복용시 발생할 수 있는 독성연구가 선행되어야 한

다. 특히 ligustilide의 친전자성대사체 생성은 산화에 의한 epoxide 구조 형성을 통해 기인하는데 이는 P450 효소에 의한 생체전환에 의한 것으로 추정된다. 따라서 이러한 활성중간대사체의 친전자성대사체의 발생과 관련된 제1상반응에서의 P450에 대한 연구가 필요하다. 이와 같이 당귀의 ligustilide는 약리효능을 보여주는 유효성분과 더불어 잠재적 독성대사체 생성물질이다. 특히 당귀에 의한 부작용과 독성은 ligustilide의 친전자성대사체와 더불어 생체 4대 거대분자인 단백질, 지질, 당 그리고 DNA와 결합을 통해 발생할 가능성이 높다. 이러한 독성을 유발할 가능성이 있는 ligustilide에 대한 동태학적 이해는 보다 안전한 이용에 도움이 된다.

Caffeic acid는 한약뿐 아니라 다양한 식물 속에 포함되어 있으며 일반적으로 발암저해, 항산화효능, 면역조절효능 그리고 항염증 효능 등의 약리효능이 있는 것으로 알려졌다. 반면에 Fig. 7에서처럼 활성중간대사체 생성을 통해 발암성 역시 확인되고 있다. Caffeic acid는 CYP2E1에 의해 활성중간대사체의 redox-active species(RAS, 산화-환원순환대사체)인 O-quinone 대사체를 생성한다. O-quinone 대사체는 caffeic acid-semiquinone radical과 산화와 환원을 반복하는 redox cycle(산화-환원순환반응)을 통해 유해활성산소(reactive oxygen species, ROS)인 superoxide anion radical(O₂^{•-})을 생성하게 된다. Superoxide anion radical은 Fe³⁺

등과 반응하여 ROS 중 가장 강력한 hydroxyl radical(-OH•)로 전환되어 지질 및 DNA 등과 결합하여 독성을 유발하게 된다. 물론 *O*-quinone는 제2상반응을 통해 GSH와 반응, 친수성을 가진 GS-caffeic acid로 전환되어 배출될 수 있다. 또한 caffeic acid는 *O*-quinone 대사체로의 전환이 아니라 catechol-*O*-methyltransferase(COMT) 효소에 의해 ferulic acid로 전환되어 약리효능을 나타낼 수도 있다. 또한 당귀에 포함되어 있는 safrole(1-allyl-3,4-methylenedioxybenzene)은 P450에 의해 활성중간대사체가 생성된다^{7,31,32}. Fig. 8에서처럼 CYP2C9, CYP2E1의 P450 효소에 의해 safrole의 benzylic group(benzene 환에 CH₂가 붙은 형태)이 수산화되거나 dioxybenzene 부분이 에폭시화(epoxidation)형태의 대사체로 생체전환되어 친전자성대사체의 활성중간대사체로 전환된다. 이들은 DNA 특히 guanine의 친핵성부위에 결합하여 DNA adduct를 형성한다³³. 따라서 safrole은 동물에서는 돌연변이원으로 알려져 있으나 아직 사람에게는 확인되지 않았다. Safrole은 비교적 약한 발암물질로 미국 FDA에 의해 구분되고 있다. 또한 당귀의 safrole과 더불어 bergaptan과 isosafrole 역시 동물에서의 발암물질로 분류되고 있다. 그러

나 이들 물질들이 동물에서 발암을 유도할 수 있을 정도로 충분한 양이 포함되어 있는지는 의문이 되고 있다.

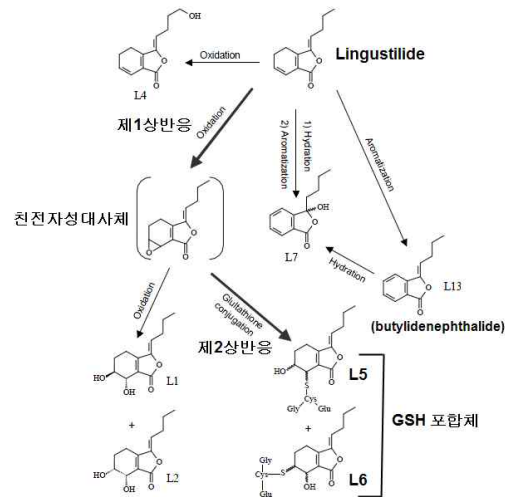


Fig. 6. Biotransformation pathway of ligustilide producing reactive intermediates, electrophilic metabolite.

* L1: senkyunolide I, L2: senkyunolide H, L4: 11-hydroxylicustilide, L5 and L6: isomers of hydroxylicustilide glutathione conjugates, L7: 3-hydroxybutylphthalide, and L13: butyridenepthalide (Adapted from Yan et. al.).

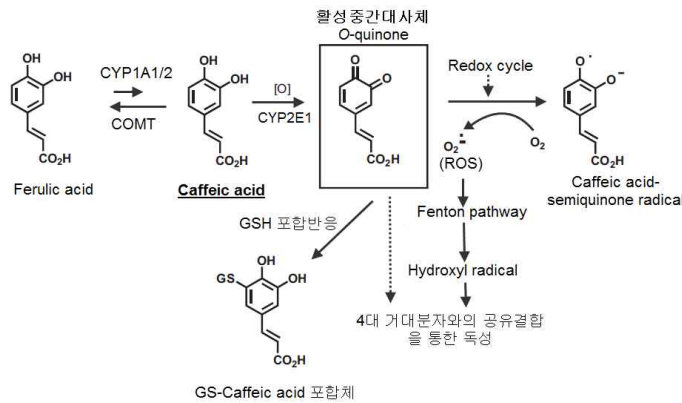


Fig. 7. Biotransformation pathway of ligustilide producing reactive intermediates. (Adapted from Birgit et. al.)

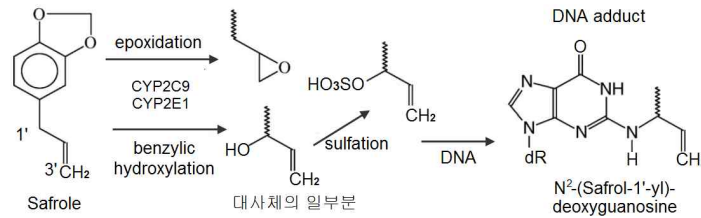


Fig. 8. Biotransformation of safrole producing reactive intermediate to bind DNA.

(Adapted from Jeffrey et. al.).

2) 당귀의 cytochrome P450에 영향 및 약물상호작용

이와 같이 caffeic acid가 활성중간대사체인 RAS에 의해 독성을 유발할 수 있지만 간독성을 유발에 의해 해열진통제인 paracetamol에 의해 유도된 간독성에 대해 보호작용을 하는 것으로 확인되었다. Table 4는 간독성 유발약물인 acetaminophen에 의해 유도된 간독성 지표인 aspartate transaminase (AST)와 alanine transaminase(ALT)의 혈청농도 증가에 대한 caffeic acid와 quercetin의 영향이다. Quercetin(C₁₅ H₁₀ O₇)은 식물에 널리 포함되는 flavonoid로 항산화와 항염증에 탁월한 효능을 지닌 식물성천연화학물질이다. Acetaminophen 640 mg/kg 투여를 통해 혈청 AST와 ALT가 유의하게 증가되는 것이 확인되었다³⁴⁾. 그러나 acetaminophen과 함께 quercetin(10 mg/kg), caffeic acid(6 mg/kg)를 함께 투여한 군에서는 AST와 ALT 혈청농도가 거의 대조군 수준과 유사하게 감소된 것을 확인할 수 있다. 또한 quercetin, caffeic acid는 acetaminophen의 사망률보다 각각 20-30% 정도 낮은 것으로 확인되었다. 따라서 caffeic acid는 acetaminophen에 의한 간독성을 감소시키는 것으로 추정된다. 이러한 caffeic acid에 의한 acetaminophen-유도 간독성에 대한 보호 효능은 간에서 활성중간대사체인 N-acetyl-p-bezoquinone imine(NAPQI) 생성의 저해에 기인한다. 즉, acetaminophen은 CYP2E1와 CYP3A4에 의해 NAPQI로 전환된다(Fig. 9). 이 과정에서 caffeic acid는 CYP2E1과 CYP3A4의 활성을 저해

하여 acetaminophen의 NAPQI로의 전환을 저해한다. 따라서 caffeic acid는 이들 P450 효소들의 활성을 통해 acetaminophen의 활성중간대사체로의 전환을 막는 기전을 통해 acetaminophen의 독성을 예방하는 것으로 설명된다. Caffeic acid는 CYP2E1와 CYP3A4 외에도 CYP1A2, CYP2A6와 CYP2D6 등의 활성 역시 저해한다. 당귀의 Z-ligustilide는 NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1(NQO1)의 활성을 증가시키는 것으로 확인되었다⁶⁾. Fig. 10에서 처럼 간세포에서 NQO1 유전자의 프로모터 영역에 존재하는 ARE(antioxidants-responsive element) 활성이 ligustilide의 농도에 따라 비례적으로 반응한다. 이는 ligustilide에 의해 NQO1 유전자 발현이 ligustilide-의존적으로 이루어진다는 것을 의미한다.

일반적으로 quinone 화합물은 제1상반응에서 P450에 의한 일전자 환원에 의해 semiquinone으로 전환되며 이는 caffeic acid처럼 redox cycle을 통해 독성을 유발한다. 그러나 P450 효소에 의한 일전자-환원과는 달리 이전자-환원은 quinone을 semiquinone의 중간대사체 생성이 없는 일단계(single-stage) 촉매반응을 통해 quinone 화합물 자체보다 독성이 약한 hydroquinone으로 전환시킨다. Hydroquinone의 수산기 -OH는 결과적으로 제2상반응인 포합반응의 부위를 제공하는 작용기이며 결과적으로 친수성을 띠게 되어 배출을 유도한다. 이와 같이 quinone의 이원자 환원을 유도하는 효소가 NQO1이다. 일반적으로 NQO1의 유전자 활성은 NQO1

유전자 발현은 유도물질에 의해 핵수용체인 Nrf2 (nuclear factor-erythroid 2, p450-related factor 2)에 의한 Nrf2-매개 전사(Nrf2-mediated transcription) 기전에 의해 이루어진다. 유도물질이 없을 경우 Nrf2 (NF-E2-related factor 2)는 억제단백질인 keap1과 결합하여 불활성 상태로 존재한다. Fig. 11에서처럼 유도물질에 반응하여 kinase(아데노신삼인산(ATP)의 말단 인산기를 전달하여 인산 화합물을 만드는 반응을 촉매하는 효소의 총칭)에 의해 Nrf2가 인산화되면서 keap1로부터 분리된다. 또한 keap1의 25번째 아미노산인 cysteine의 산화에 의해서도 Nrf2가 분리된다. Nrf2 단백질내 2개의 이동신호인 leucine zipper와 이동활성 영역(transactivation domain)의 작동에 의해 Nrf2는 핵으로 이동한다. 핵에서 Nrf2는 c-Jun 또는 Maf 단백질과 이종이합체를 형성, 프로모터내 ARE(antioxidants-responsive element)내의 AP-1 element에 결합하여 NQO1 유전자의 전사를 유도한다³⁵⁾.

당귀의 Z-ligustilide(또는 ligustilide)는 Nrf2와 결합하여 있는 keap1을 알킬화를 통해 free-Nrf2가 NQO1과 GST 유전자의 ARE에 결합하여 전사를 촉진시킨다(Fig. 12). 결과적으로 quinone의 수산화물을 증가시키며 또한 활성중간대사체를 제거하는 GSH 포함 효소인 GST(glutathione-S-transferase)의 활성을 증가시키게 된다. 또한 이들 유전자뿐 아니라 Nrf2가 결합할 수 있는 ARE가 존재하는 epoxide hydrolase, heme oxygenase와 thioredoxin reductase 등의 유전자의 발현도 유도하여 해독과 관련된 유전자의 활성이 Z-ligustilide에 의해 유도된다. 당귀의 Z-ligustilide가 활성중간대사체로 전환이 되며 이러한 활성중간대사체 의해 keap1과 결합하며 또한 다양한 해독과 관련된 유전자의 활성을 유도하는 것으로 추정되고 있다. 이는 당귀가 항암물질을 비롯한 다양한 활성중간대사체 생성을 통한 독성에 대한 예방 기능을 할 수 있는 주요 기전으로 이해된다.

당귀와 양약과의 상호작용은 항응고제인 warfarin

의 기능저해를 통해 이해되고 있다. Warfarin과 함께 당귀를 투여하였을 경우에 혈액이 응고되는데 걸리는 시간인 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)을 지연시키는 것으로 동물실험을 통해 확인되었다. 임상에서도 warfarin과 당귀의 동시투여에 의한 부작용이 확인되었다.

Table 4. Effects of caffeic acid와 quercetin on acetaminophen-induced serum AST and ALT

Group	Treatment	AST (IU/l)	ALT (IU/l)
1	Saline+vehicle (10 ml/kg+13 ml/kg)	89±13	41±10
2	Saline+paracetamol (10 ml/kg+640 ml/kg)	813±158	475±124
3	Caffeic acid+paracetamol (6 mg/kg+640 mg/kg)	138±13	54±13
4	Quercetin+paracetamol (10 mg/kg+640 mg/kg)	105±11	46±09

(Adapted from Janbaz et. al.)

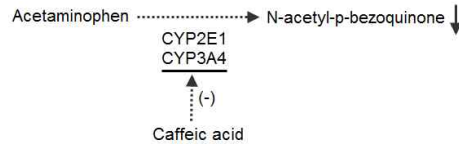


Fig. 9. Proposed mechanism for caffeic acid inhibiting the biotransformation of acetaminophen to N-acetyl-p-bezoquinone imine.

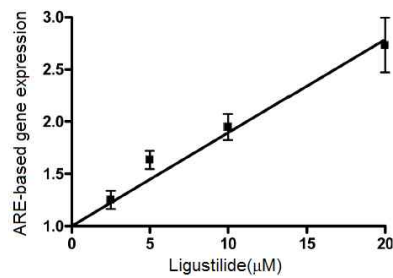


Fig. 10. ARE(antioxidants-responsive element) expression by ligustilide.

(Adapted from Dietz et. al.)

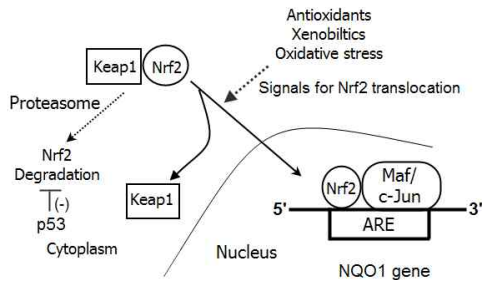


Fig. 11. Proposed mechanism for NQO1 gene expression.

(Adapted from 박영철)

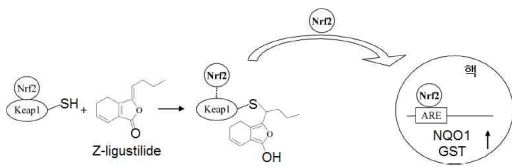


Fig. 12. Proposed mechanism for detoxification and gene activation by Z-ligustilide.

(Adapted from Dietz et. al.)

3) 당귀의 부작용과 일반 독성^{36,37)}

약 2년 동안 별다른 문제없이 warfarin(5 mg/day)을 복용해온 46세 여성이 폐경증후군을 위해 당귀 564 mg을 4주간 복용하였다. 혈액응고시간을 나타내는 PT-INR(Prothrombin Time-international normalized ratio, 환자의 PT / 정상인의 PT)이 2-3에서 4.9 정도로 증가되었다. 이는 당귀 자체는 PT에 영향을 주지 않지만 warfarin과 함께 복용하였을 경우에 응고 시간을 지연시키는 것으로 추정된다. 또한 당귀의 복용을 중단하였을 경우에 다시 정상으로 되돌아가는 것으로 확인되었다. 그러나 당귀의 이러한 폐경증후군에 대한 에스트로젠 효능을 위한 투약을 통해 고혈압, 두통, 구토와 쇠약 등이 32세의 젊은 여성에게 확인되었다. 따라서 당귀의 고용량 및 장기 투여는 유의할 필요가 있다. 당귀의 과용량 복용은 피로, 졸음, 위장장애, 복통과 소양증 등이 관찰되는 것으로 알려졌다. 특히 당귀가 에스트로겐의 효능에 있기 때문에 유

방, 자궁, 난소 등의 부위에 암을 가진 여성에게는 금물이다. 당귀는 또한 coumarin 성분 때문에 항혈소판응집 효능이 있다. 따라서 출혈을 증가시킬 위험이 있기 때문에 유의하여야 한다.

In vitro 세포내에서 멜라닌 색소과립을 생성하는 세포인 멜라닌세포에 2.5 g/ml 이상의 당귀추출물 투여를 통해 세포독성이 유발되는 것으로 확인되었다. 이러한 독성은 coumarin을 제거하는 polyvinylpyrrolidone 첨가 후 얻은 당귀추출물에 의해 상당히 감소되는 것으로 확인되었다. 당귀추출물(8-16:1)의 랫드에 대한 LD₅₀은 100 g/kg이다. 당귀의 추출 정유(essential oil), 1 ml/kg을 마우스에 정맥투여한 결과, 혈압이 떨어지고 호흡장애가 유발되는 것이 확인되었다. 당귀의 알코올추출물 0.06-0.2 ml/kg을 정맥주사한 결과, 호흡정지가 되어 마우스가 죽는 것이 확인되어 당귀의 알코올 추출물이 더 독성이 강한 것으로 추정된다. 당귀 용량 6 g/kg의 장기복용을 통해 신체적 활동성, 음식 섭취, 혈액생화학적 측면에서 정상적인 것으로 확인되었다. 그러나 복용량은 1일 4.5-9g 정도로 추천되고 있다.

III. 요약 및 결론

당귀의 보혈작용과 여성을 위한 전형적인 효능 외에 약 70 여종이 분리되어 자궁, 혈액 그리고 신경계에 대한 영향 등이 동물모델을 통해 그리고 내분비계 장애와 심혈관 질환 등의 임상적인 측면에서 새로운 기능이 확인되었다. 당귀의 과용량 복용은 피로, 졸음, 위장장애, 복통과 소양증 등이 관찰되는 것으로 알려졌다. 특히 당귀가 에스트로겐의 효능이 있기 때문에 유방, 자궁, 난소 등의 부위에 암을 가진 여성에게는 금물이다. 당귀는 또한 coumarin 성분 때문에 항혈소판응집 효능이 있다. 따라서 출혈을 증가시킬 위험이 있기 때문에 유의하여야 한다. 독성측면에서 비교적 독성이

낮은 반수치사량이 확인되었지만 당귀의 ligustilide, caffeic acid 그리고 safrole 등의 성분은 약리작용도 하지만 활성중간대사체로 생체전환된다. 이들 활성중간대사체는 생체를 구성하는 DNA를 비롯하여 단백질, 지질 그리고 당 등 4대 거대분자와의 상호작용을 통해 독성을 유발할 수 있다. 따라서 여성과 관련된 암과 출혈이 있는 경우와 더불어 활성중간대사체 생성 측면에서 장기간 고용량의 복용은 삼가하는 것이 바람직하다.

감사의 글

이 논문은 2010년 상지대학교 교내연구비 지원에 의해서 작성된 것임.

참고문헌

- Zhu DP. Dong quai. Am J Chin Med. 1987; 15:117-25.
- Huang KC. The Pharmacology of Chinese Herbs. 2nd ed. Boca Raton, FL:CRC Press. 1999.
- Lunzhao Yi, Yizeng Liang, HaiWu, Dalin Yuan. The analysis of Radix Angelicae Sinensis(Danggui). Journal of Chromatography A, 2009;1216:1991-2001.
- Hou YZ, Zhao GR, Yang J, et al. Protective effect of Ligusticum chuanxiong and Angelica sinensis on endothelial cell damage induced by hydrogen peroxide. Life Sci. 2004;75:1775-86.
- Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, et al. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebocontrolled trial. Fertil Steril. 1997;68:981-6.
- Dietz, BM, D. Liu, GK Hagos, P Yao, A Schinkovitz, SM Pro, S Deng, NR Farnsworth, GF Pauli, RB vanBreemen, JL Bolton, Angelica sinensis and its alkylphthalides induce the detoxification enzyme NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 by alkylating Keap1. Chem Res Toxicol. 2008;21(10):1939-48.
- Dietz, BM, Judy L. Bolton. Biological reactiveintermediates(BRIs) formed from botanical dietary supplements. Chemico-Biological Interactions. In Press, Available online 21 October 2010.
- Sun, Y, J. Tang, X. Gu, D. Li, Water-soluble polysaccharides from Angelica sinensis(Oliv.) Diels: Preparation, characterization and bioactivity. Int J Biol Macromol. 2005;36:283-90.
- Beck JJ, SC, Chou. The Structural diversity of phthalides from the Apiaceae. J Nat Prod. 2007;70:891-900.
- Q. Wang, Y. Fang, Analysis of sugars in traditional Chinese drugs. J Chromatogr B. 2004;812:309-24.
- Du, JR, Bai, B, Kuang, X, Yu, Y, Wang, CY, Ke, Y, Xu, YJ, Tzang, HC, Qian, ZM, Ligustilide inhibits spontaneous and agonists-or K⁺ depolarization-induced contraction of rat uterus. Journal of Ethnopharmacology. 2006;108:54-8.
- Du, J, Yan Yua, Ya Ke, Chenyuen Wang, Li Zhua, Zhong Ming Qian. Ligustilide attenuates pain behavior induced by acetic acid or formalin. Journal of Ethnopharmacology. 2007;112:211-4.
- Tieraona Low. Dog Menopause: a review of botanical dietary supplements The American Journal of Medicine. 2005;118(12B):8S-08S.
- Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, et al. Does Dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebocontrolled trial. Fertil Steril. 1997;68:981-6.
- DerMarderosian A, Beutler J, eds. The Review of Natural Products. St. Louis, MO: Facts and Comparisons Publishing Group. 2004.
- Huang KC. The Pharmacology of Chinese Herbs.

- 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press. 1999.
17. Bone K, Mills S. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine. London, UK: Churchill Livingstone. 2000:350-3.
 18. Robert R. Bradley, Paula J. Cunniff, Brian J.G. Pereira, Bertrand L. Jaber. Hematopoietic effect of *Radix angelicae sinensis* in a hemodialysis patient, *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;34(2):349-54.
 19. Skidmore-Roth L. *Mosby' Handbook of Herbs & Natural Supplements*. St. Louis, MO: Mosby, Inc. 2001.
 20. Wilasrusmee C, Siddiqui J, Bruch D, et al. In vitro immunomodulatory effects of herbal products. *Am Surg*. 2002;68:860-4.
 21. Wilasrusmee C, Kittur S, Siddiqui J, et al. In vitro immunomodulatory effects of ten commonly used herbs on murine lymphocytes. *J Altern Complement Med*. 2002;8:467-75.
 22. Antiviral Chinese medicinal herbs against respiratory syncytial virus Shuang-Cheng Ma, Jiang Du, Paul Pui-Hay But, Xue-Long Deng, Yong-Wen Zhang, Vincent Eng-Choon Ooi, Hong-Xi Xu, Spencer Hon-Sun Lee, Song Fong Lee *b Journal of Ethnopharmacology*. 2002;79:205-11.
 23. Xingbin Yang, Yan Zhao, Guoli Li, Zhezhi Wang, You Lv Chemical composition and immuno-stimulating properties of polysaccharide biological response modifier isolated from *Radix Angelica sinensis*. *Food Chemistry*. 2008;106:269-76.
 24. Zhaohui Zhao, Mohammed H. Moghadasian. Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review. *Food Chemistry*. 2008;109:691-702.
 25. Rosanna Y.Y. Lama, Zhi-Xiu Lina, Elena Sviderskayab, Christopher H.K. Chengc, O. Application of a combined sulphorhodamine B and melanin assay to the evaluation of Chinese medicines and their constituent compounds for hyperpigmentation treatment. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;132:274-9.
 26. Cheng Chang Ho, Alaganandam Kumaran, Lucy Sun Hwang. Bio-assay guided isolation and identification of anti-Alzheimer active compounds from the root of *Angelica sinensis*. *Food Chemistry*. 2009;114:246-52.
 27. Xi Kuang, Jun-Rong Du, Ya-Shu Chen, Jing Wang, Yan-Nan Wang Pharmacology, Protective effect of *Z*-ligustilide against amyloid β -induced neurotoxicity is associated with decreased pro-inflammatory markers in rat brains. *Biochemistry and Behavior*. 2009;92 :635-41.
 28. Xi Kuang, Jun-Rong Du, Yan-Xin Liu, Guang-Yi Zhang, Hai-Yan Peng Postischemic administration of *Z*-Ligustilide ameliorates cognitive dysfunction and brain damage induced by permanent forebrain ischemia in rats. 2007;88(3):213-21.
 29. Kuang Xi, Yao Y, Du JR, Liu YX, Wang CY, Qian ZM. Neuroprotective role of *Z*-ligustilide against forebrain ischemic injury in ICR mice. *Brian Res*. 2006;1102:145-53.
 30. Ru Yan, Nga Ling Ko, Song Lin Li, Yun Kau Tam, and Ge Lin Pharmacokinetics and Metabolism of Ligustilide, a Major Bioactive Component in *Rhizoma Chuanxiong*, in the Rat. *Drug Metabolism and Disposition*. 2008; 36(2):400-8.
 31. AM Jeffrey, GM Williams. Risk assessment of DNA-reactive carcinogens in food *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005;207:S628-S35.
 32. Yoshio Nakagawa, Toshinari Suzuki, Kazuo

- Nakajima, Hidemi Ishii, Akio Ogata
Biotransformation and cytotoxic effects of hydroxychavicol, an intermediate of safrole metabolism, in isolated rat hepatocytes. *Chemico-Biological Interactions*. 2009;180:89-97.
33. Chiu-Lan Chen, Chin-Wen Chi, Kuo-Wei Chang, Tsung Yun Liu. Safrole-like DNA adducts in oral tissue from oral cancer patients with a betel quid chewing history. *Carcinogenesis*. 1999;20(12):2331-4.
34. KH Janbaz, SA Saeed, AH Gilani, Studies on the protective effects of caffeic acid and quercetin on chemical-induced hepatotoxicity in rodents. *Phytomedicine*. 2004;11:424-30.
35. 박영철, 독성학의 분자-생화학적 원리. 한국학술정보(주). 2010.
36. Website: Dr. Pan's Clinic of TCM: Dang-gui.
37. Noe, Jody E. *Angelica Sinensis: a Monograph*. *Journal of Naturopathic Medicine*. HerbClip. 1998.